

Tỷ lệ phản ứng tại chỗ tiêm, phức hợp triệu chứng giống cúm thường giảm theo thời gian.

Nếu phản ứng quá nặng xảy ra, phải ngừng interferon và thực hiện các điều trị thích hợp.

Những người bệnh bị trầm cảm và có ý định tự tử phải được theo dõi rất chặt chẽ, nên cân nhắc để ngừng sử dụng liệu pháp.

Nếu số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính  $< 750/\text{mm}^3$  thì nên ngừng điều trị bằng interferon beta. Khi trị số của bạch cầu trở lại  $> 750/\text{mm}^3$  thì có thể dùng lại, nhưng với liều giảm 50%.

Đề làm giảm bớt các ADR từ vừa đến nặng khác, có thể phải thay đổi phác đồ liều lượng của interferon beta hoặc thậm chí phải chấm dứt sử dụng thuốc này.

### Liều lượng và cách dùng

**Cách dùng:** Cần đọc kỹ hướng dẫn của nhà sản xuất trước khi dùng. Interferon beta-1a tiêm bắp hoặc dưới da. Interferon beta-1b tiêm dưới da. Dùng interferon beta-1b vào buổi chiều có thể làm một số ADR dễ dung nạp hơn (như hội chứng giống cúm) vì tránh được nồng độ thuốc cao nhất ban ngày. Kỹ thuật tiêm đặc biệt quan trọng khi tiêm dưới da interferon beta vì nguy cơ phản ứng tại chỗ như viêm, đau, hoại tử.

**Liều lượng:** Liều lượng và hiệu lực của interferon beta được tính theo đvqt hoặc mg. Tuy các chế phẩm interferon beta-1a hiện có trên thị trường thường có hoạt tính đặc hiệu tương tự nhau trên cơ sở quy đổi microgam với microgam khi làm test bằng cùng hệ thống xét nghiệm. Chuyển đổi liều interferon beta-1a sang interferon beta-1b có thể tính dựa theo dữ liệu đã công bố, 6 triệu đvqt (30 microgam) interferon beta-1a tương đương khoảng 7 - 9 triệu đvqt (220 - 280 microgam) interferon beta-1b. Tuy nhiên, các chế phẩm interferon beta hiện có trên thị trường không được chuyển lẫn nhau trong khi đang dùng giữa phác đồ điều trị, trừ lý do an toàn, người bệnh không được thay đổi liều và thời gian dùng thuốc mà không có ý kiến của thầy thuốc.

**Điều trị bệnh xơ cứng rải rác tái phát - dự báo:**

Interferon beta-1a, tiêm bắp: Người lớn, 6 triệu đvqt (30 microgam) 1 lần mỗi tuần. Chưa xác định được độ an toàn liều vượt quá 12 triệu đvqt (60 microgam) 1 lần mỗi tuần, hoặc điều trị trên 3 năm. Interferon beta-1a, tiêm dưới da: 6 triệu đvqt (22 microgam) hoặc 12 triệu đvqt (44 microgam) 3 lần mỗi tuần. Nếu có thể, phải tiêm cùng thời gian (nên tiêm vào cuối trưa hoặc buổi chiều), cùng 3 ngày (như thứ 2, 4 và thứ 6) ít nhất cách nhau 48 giờ mỗi tuần. Ngoài ra, nhà sản xuất gợi ý liệu pháp nên bắt đầu bằng 20% liều kê đơn và liều này tăng dần trong thời gian 4 tuần cho tới liều đích (như 6 triệu đvqt [22 microgam] hoặc 12 triệu đvqt [44 microgam]) 3 lần mỗi tuần, theo phác đồ sau:

	% liều đích cuối cùng	Liều đích 22 microgam	Liều đích 44 microgam
Tuần 1 - 2	20%	1,2 triệu đvqt (4,4 microgam)	2,4 triệu đvqt (8,8 microgam)
Tuần 3 - 4	50%	3 triệu đvqt (11 microgam)	6 triệu đvqt (22 microgam)
Tuần 5 +	100%	6 triệu đvqt (22 microgam)	12 triệu đvqt (44 microgam)

**Các hình thái lâm sàng bệnh xơ cứng rải rác tái phát:**

Interferon beta-1b, tiêm dưới da: Người lớn, 8 triệu đvqt (0,25 mg) cách 2 ngày 1 lần. Liệu pháp điều trị này nên bắt đầu bằng liều thấp (như 2 triệu đvqt [0,0625 mg]) tiêm dưới da cách 2 ngày 1 lần và liều tăng dần trong thời gian 6 tuần tới 8 triệu đvqt (0,25 mg) cách 2 ngày 1 lần, cụ thể như sau:

	Liều interferon beta-1b tiêm dưới da
Tuần 1 - 2	2 triệu đvqt (0,0625 mg), 2 ngày 1 lần
Tuần 3 - 4	4 triệu đvqt (0,125 mg), 2 ngày 1 lần
Tuần 5 - 6	6 triệu đvqt (0,1875 mg), 2 ngày 1 lần
Tuần 7 +	8 triệu đvqt (0,25 mg), 2 ngày 1 lần

Liều khuyến cáo dùng hiện nay ngoài 3 năm theo nhà sản xuất còn phải được xác định.

### Tương tác thuốc

Tuy chưa có nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc cho tới nay với interferon beta-1a hoặc -1b, các thuốc này đã từng được dùng cùng với corticosteroid, ACTH, thuốc chống trầm cảm và/hoặc thuốc tránh thai uống trong một số nghiên cứu có giả được kiểm chứng mà không có ADR nào xảy ra.

Vì interferon beta-1a và -1b có tiềm năng gây tổn hại cho gan, nên phải thận trọng khi dùng interferon beta phối hợp với thuốc khác cũng có tiềm năng gây độc cho gan (như rượu).

**Thuốc ức chế tùy xương:** Vì interferon beta-1a và -1b có tiềm năng ức chế tùy xương, ít nhất đã có một nhà sản xuất cho là phải theo dõi chặt các thông số huyết học khi phối hợp với các thuốc ức chế tùy xương.

**Vắc xin:** Nhà sản xuất cho rằng tuy người bệnh đang dùng interferon beta-1a có thể dùng đồng thời vắc xin, nhưng hiệu quả phòng của vắc xin ở người đang dùng interferon beta chưa được xác định. Tuy mối liên quan chính xác giữa nồng độ kháng thể và hiệu quả của vắc xin còn chưa biết ở người đang dùng interferon beta, tỷ lệ huyết thanh chuyển đổi (được xác định như là hiệu giá kháng thể huyết thanh lớn hơn 1 : 40 do bằng xét nghiệm ức chế ngưng kết hồng cầu) là 93% ở người tiêm interferon beta-1a và 91% ở người không tiêm thuốc.

### Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin về quá liều. Khi quá liều cần điều trị hỗ trợ và triệu chứng.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## INTRALIPID

(Nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch)

**Tên chung quốc tế:** Intralipid (Fat emulsion).

**Mã ATC:** B05BA02.

**Loại thuốc:** Cung cấp dinh dưỡng, năng lượng cho cơ thể qua đường tĩnh mạch.

### Dạng thuốc và hàm lượng

Intralipid: 10% (100 ml, 500 ml), 20% (100 ml, 250 ml, 500 ml, 1 000 ml) hoặc 30% (500 ml) dầu đậu tương, có chứa phospholipid từ lòng đỏ trứng, glycerol.

Có nhiều chế phẩm nhũ tương lipid truyền tĩnh mạch chứa dầu đậu tương với hàm lượng khác nhau như: nutrilipid 20%, liposyn III 20, lipofundin MCT/LCT 10%, 20%, clinoleic (20% của hỗn hợp dầu đậu tương và dầu ô liu).

### Được lực học

Intralipid là nhũ dịch của dầu đậu tương được đẳng trương hóa bằng glycerol và được nhũ hóa bằng các phospholipid lấy từ lòng đỏ trứng. Intralipid gồm hỗn hợp các triglycerid trung tính của các acid béo chủ yếu như acid linoleic, oleic, palmitic, linolenic, stearic, với xấp xỉ 60% acid béo là những acid béo cần thiết. Kích

thước và tính chất sinh học của các tiểu phân nhũ dịch rất gần với tính chất sinh lý của các vi thể đường ruột, do đó đưa được qua đường tĩnh mạch.

Sau khi truyền tĩnh mạch intralipid, nhờ lipoprotein lipase, các triglycerid được thủy phân thành acid béo tự do và glycerol, sau đó các acid béo tự do tới các mô, ở đây chúng bị oxy hóa để cung cấp năng lượng cho hoạt động của cơ thể hoặc được tái tổng hợp thành triglycerid để dự trữ hay tham gia tạo thành các cấu trúc cơ quan. Glycerol được chuyển hóa thành carbon dioxyd và glycogen hoặc được sử dụng để tổng hợp chất béo của cơ thể.

Chế phẩm lipid có nồng độ đậm đặc được truyền tĩnh mạch rất phù hợp cho những người cần hạn chế đưa dịch vào cơ thể. Intralipid còn được dùng cho người có nhu cầu về năng lượng tăng hoặc có yêu cầu về năng lượng cơ bản. Năng lượng có chứa trong chế phẩm intralipid như sau: Cứ 1 ml chế phẩm loại 10%, 20% và 30% cung cấp được khoảng 1,1 ; 2 và 3 kilo calo tương ứng.

Khi sử dụng như nguồn cung cấp năng lượng, liều lượng của intralipid được xác định bởi nhu cầu về năng lượng và trạng thái lâm sàng của người bệnh. Lượng intralipid dùng không nên vượt quá 60% lượng calo hàng ngày của người bệnh.

**Chỉ định**

Cung cấp năng lượng (calo) và acid béo cần thiết cho những bệnh nhân cần dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch trong thời gian dài (thường trên 5 ngày), hoặc khi dinh dưỡng qua đường miệng hoặc đường tiêu hóa không đủ, không thể hoặc chống chỉ định; phòng ngừa và điều trị bệnh thiếu hụt acid béo cần thiết (EFAD).

**Chống chỉ định**

Chuyển hóa lipid bất thường như tăng lipid huyết bệnh lý, thận hư nặng hoặc viêm tụy cấp đi kèm với tăng lipid huyết.

Dị ứng với protein đậu tương.

Dị ứng nặng với trứng vì phospholipid của lòng đỏ trứng được sử dụng làm chất nhũ hóa trong intralipid.

**Thận trọng**

Dùng thuốc ở trẻ sinh non: Tử vong ở trẻ sinh non sau khi tiêm truyền tĩnh mạch nhũ tương lipid đã được báo cáo. Phải tuân thủ nghiêm ngặt khuyến cáo; tốc độ truyền càng chậm càng tốt trong từng trường hợp và không nên truyền tốc độ vượt quá 1 g/kg trong 4 giờ. Trẻ sinh non có độ thanh thải kém, do đó phải xem xét việc dùng ít hơn liều khuyến cáo tối đa, theo dõi lipid huyết hàng ngày, thời gian giữa những lần truyền dịch.

Dùng thận trọng ở người có bệnh phổi, suy gan nặng, thiếu máu hoặc rối loạn đông máu.

Khi dùng intralipid, khả năng loại bỏ chất béo truyền vào cơ thể của bệnh nhân phải được theo dõi bằng cách xác định triglycerid huyết thanh. Tránh dùng quá liều.

Khi dùng dài ngày intralipid, nên làm các xét nghiệm chức năng gan. Nếu thấy chức năng gan bị suy giảm, nên ngừng điều trị. Đếm số lượng tiểu cầu thường xuyên nên được thực hiện ở những trẻ sơ sinh được nuôi dưỡng bằng đường tiêm với intralipid.

Sản phẩm có chứa nhôm nên có thể gây độc. Nhôm có thể đạt đến mức gây độc khi tiêm tĩnh mạch kéo dài nếu chức năng thận suy yếu. Trẻ sơ sinh đẻ non tháng đặc biệt có nguy cơ vì thận của chúng còn non yếu và chúng cần một lượng lớn dung dịch calci, phosphat, tương ứng với lượng nhôm đã có.

**Thời kỳ mang thai**

Chưa biết liệu thuốc có ảnh hưởng trên bào thai không. Chỉ nên dùng thuốc cho phụ nữ mang thai khi cần thiết.

**Thời kỳ cho con bú**

Thận trọng khi dùng thuốc cho người mẹ đang cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

*Thường gặp*

Tim mạch: rối loạn nhịp tim (35%).

Chuyển hóa nội tiết: tăng đường huyết (5 - 7%), tăng triglycerid huyết thanh (3%).

Tiêu hóa: đau bụng (4%), đầy hơi (4%), nôn (người lớn: lên đến 7%; nhi khoa: 46%).

Miễn dịch học: bệnh do virus (16%).

Tâm thần: kích động (35%).

Hô hấp: ngưng thở (20%).

*ADR nghiêm trọng*

Chuyển hóa nội tiết: nhiễm độc nhôm, tăng triglycerid huyết, hội chứng tái đường.

Huyết học: xuất huyết (39%).

Gan: bệnh gan, liên quan đến dinh dưỡng đường tiêm truyền.

Miễn dịch học: phản ứng quá mẫn, nhiễm trùng liên quan đến với thiết bị dùng (2%), nhiễm trùng huyết.

Hô hấp: rối loạn phổi.

Khác: tử vong, sinh non, hội chứng quá tải chất béo.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Cần áp dụng kỹ thuật vô khuẩn nghiêm ngặt khi thay túi đựng và khi truyền tĩnh mạch intralipid.

**Liều lượng và cách dùng**

Cần tham khảo hướng dẫn của nhà sản xuất.

**Cách dùng**

Intralipid được dùng để tiêm truyền tĩnh mạch chậm, là một phần của chế độ dinh dưỡng theo đường tiêm truyền, thường kết hợp với các acid amin hoặc dung dịch carbon hydrat.

Nếu muốn truyền nhũ dịch lipid với acid amin hoặc carbohydrat, tốt nhất là sử dụng cách truyền qua nhánh chữ Y: Lipid được truyền riêng 1 nhánh, nhánh còn lại dành cho glucid và dung dịch acid amin. Hiện nay có công thức phối hợp 3 thành phần này và sẽ trộn ngay trước khi truyền.

Trước khi bắt đầu điều trị, cần quan sát bệnh nhân bất cứ phản ứng dị ứng nào (như khó thở, tím tái, sốt).

Nhũ tương lipid có thể hòa tan chất hóa dẻo diethyl hexyl phthalat (DEHP) có trong plastic dùng làm túi đựng và bộ tiêm truyền, vì vậy phải sử dụng thiết bị và đồ bao gói không chứa DEHP.

Do tính chất kém bền của nhũ dịch, hết sức tránh việc trộn với các dung dịch khác vì sẽ phá vỡ độ bền vững của các tiểu phân chất béo. Các kim loại đa hóa trị như calci, magnesi, có thể làm các hạt chất béo kết tụ lại với nhau, làm tăng kích thước tiểu phân, gây tắc mạch.

**Liều dùng**

*Cung cấp năng lượng (calo)*

Ghi chú: Không nên dùng quá 60% tổng lượng calo hàng ngày.

Người lớn: Liều trong ngày đầu tiên: 1 - 1,5 g/kg/ngày (không quá 500 ml với intralipid 10% hoặc 20% hoặc 330 ml với intralipid 30% (truyền trong 4 - 6 giờ); liều hàng ngày có thể truyền trong 12 - 24 giờ. Nếu không có phản ứng dị ứng nào, có thể tăng liều. Tối đa: 2,5 g/kg/ngày.

Trẻ em 1 tháng - dưới 1 tuổi: Liều đầu tiên 1 - 2 g/kg/ngày, tăng liều mỗi lần 0,5 - 1 g/kg/ngày tới tối đa 3 g/kg/ngày phụ thuộc vào nhu cầu hay mục tiêu điều trị. Liều hàng ngày có thể truyền trong 24 giờ.

Trẻ em 1 - 10 tuổi: Liều đầu tiên 1 - 2 g/kg/ngày, tăng liều mỗi lần 0,5 - 1 g/kg/ngày tới tối đa 2 - 3 g/kg/ngày phụ thuộc vào nhu cầu hay mục tiêu điều trị. Liều hàng ngày có thể truyền trong 24 giờ.

Thanh thiếu niên: Liều ngày đầu tiên 1 g/kg/ngày (không quá 500 ml với intralipid 10% hoặc 20% hoặc 330 ml với intralipid 30% (truyền trên 4 - 6 giờ); sau đó tăng mỗi lần 1 g/kg/ngày tới tối đa 2,5 g/kg/ngày phụ thuộc vào nhu cầu cụ thể. Liều hàng ngày có

thể truyền trong 12 - 24 giờ.

*Phòng thiếu hụt acid béo thiết yếu (EFAD)*

Người lớn, trẻ em: Truyền tĩnh mạch ít nhất 2 - 4% tổng lượng calo tiêu thụ dưới dạng acid linoleic và 0,25 - 0,5% dưới dạng acid alpha linolenic.

*Điều trị thiếu hụt acid béo thiết yếu (EFAD)*

Người lớn, trẻ em: Truyền tĩnh mạch 8 - 10% tổng lượng calo tiêu thụ dưới dạng nhũ tương lipid, có thể truyền 1 lần trong ngày. Nếu EFAD có kèm theo stress, có thể tăng liều.

*Người suy thận, suy gan:* Theo nhà sản xuất, không cần điều chỉnh liều. Sử dụng thận trọng.

**Tương kỵ**

Theo quy định chung, cần tránh thêm những chất khác vào intralipid vì như vậy có thể phá hủy nhũ dịch và tăng nguy cơ tắc mạch do lipid.

Nhũ tương chất béo có thể hòa tan chất hóa dẻo diethyl hexyl phthalat có trong plastic dùng làm túi đựng và bộ tiêm truyền, vì vậy nhất thiết phải sử dụng thiết bị và đồ bao gói không chứa diethyl hexyl phthalat.

*Cập nhật lần cuối: 2018.*

**IOBITRIDOL**

**Tên chung quốc tế:** Iobitridol.

**Mã ATC:** V08AB11.

**Loại thuốc:** Thuốc cản quang chứa 3 nguyên tử iod, tan trong nước, có nồng độ osmol/kg thấp.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Lọ 20 ml, 50 ml, 60 ml, 100 ml, 150 ml và 200 ml để tiêm có nhiều hàm lượng:

350 mg iod/ml, tương ứng 767,8 mg iobitridol/ml.

300 mg iod/ml, tương ứng 658,1 mg iobitridol/ml.

250 mg iod/ml, tương ứng 548,4 mg iobitridol/ml.

**Dược lực học**

Iobitridol là chất cản quang chứa iod hữu cơ, mỗi phân tử có 3 nguyên tử iod, với tỷ lệ iod chiếm 45,6%. Iobitridol là loại monomer không ở dạng ion, tan trong nước và có nồng độ osmol/kg thấp. Thuốc gây tăng hấp thu tia X khi chiếu qua cơ thể, do đó hiện rõ cấu trúc của cơ quan tập trung nhiều iobitridol. Mức độ cản quang tỷ lệ thuận với nồng độ iod.

Thăm dò tĩnh dung nạp chung đối với hệ thống huyết động, tim mạch, hô hấp, tiết niệu, thần kinh đã chứng tỏ iobitriol tương tự như với các chế phẩm cản X-quang có ba iod, tan trong nước không ở dạng ion, có nồng độ osmol/kg thấp.

**Dược động học**

Khi tiêm vào mạch máu, thuốc phân bố trong hệ mạch và khu vực gian bào. Ở người, nửa đời thải trừ là 1,8 giờ, thể tích phân bố là 200 ml/kg với độ thanh thải toàn bộ trung bình là 93 ml/phút. Thuốc gắn kết không đáng kể với protein (< 2%). Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận (qua lọc cầu thận mà không có tái hấp thu hoặc tiết do ống thận) ở dạng không biến đổi. Ở người suy thận, thuốc được thải trừ chủ yếu qua mật. Thuốc có thể loại được bằng thăm phân máu.

**Chỉ định**

Thuốc dùng duy nhất để chẩn đoán.

*Loại có nồng độ 350 mg iod/ml:*

Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch.

Chụp cắt lớp vi tính sọ não và toàn thân.

Chụp động mạch (cả mạch vành tim).

Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường tĩnh mạch.

Chụp X-quang tim, mạch.

*Loại có nồng độ 300 mg iod/ml:*

Chụp đường tiết niệu qua đường tĩnh mạch.

Chụp cắt lớp vi tính sọ não và toàn thân.

Chụp động mạch (cả mạch vành tim).

Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường tĩnh mạch.

Chụp X-quang tim, mạch.

Chụp mật tụy ngược dòng.

Chụp X-quang khớp.

Chụp X-quang tử cung, vòi trứng.

*Loại có nồng độ 250 mg iod/ml:*

Chụp cắt lớp vi tính toàn thân.

Chụp tĩnh mạch.

Chụp mạch kỹ thuật số bằng đường động mạch.

Chụp mật tụy ngược dòng.

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với iobitridol, iod hoặc các thuốc cản quang của iod.

Có tiền sử sốc phản vệ hoặc phản ứng muộn ngoài da với thuốc tiêm iobitridol.

Nhiễm độc tuyến giáp rõ.

Chụp tử cung - vòi trứng ở người mang thai.

Không dùng chụp tụy do chưa được nghiên cứu.

**Thận trọng**

Như mọi thuốc cản quang chứa iod, iobitridol có thể gây phản ứng từ nhẹ đến nặng, thậm chí gây tử vong. Những phản ứng này xảy ra ngay (dưới 60 phút) hoặc chậm (tới 7 ngày), không dự báo trước được và thường gặp nhiều hơn ở những người bệnh có tiền sử dị ứng, tình trạng lo âu, hoặc có mẫn cảm ở lần xét nghiệm trước khi dùng sản phẩm có iod. Không thể phát hiện được phản ứng bằng test dùng iod. Do đó, phải luôn có sẵn thuốc và các phương tiện hồi sức cấp cứu ngay.

*Sản phẩm cản quang có iod với tuyến giáp (xem mục Loạn tuyến giáp):* Phải thận trọng khi dùng cho người chuẩn bị làm thăm dò chức năng sinh hóa, chụp xạ hình các cơ quan trong cơ thể, hoặc xét nghiệm sinh học tuyến giáp, hoặc dùng iod phóng xạ để điều trị vì sản phẩm có iod sẽ làm rối loạn định lượng hormon và iod cố định vào tuyến giáp, hoặc các di căn ung thư tuyến giáp cho tới khi đi tiêu ra iod bình thường.

*Phải thận trọng khi dùng cho người không dung nạp các sản phẩm cản quang có iod*

Trước khi dùng thuốc: Hỏi kỹ tiền sử bệnh nhân. Các corticoid và kháng histamin H<sub>1</sub> phải được khuyến cáo dùng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao phản ứng không dung nạp sản phẩm có iod, tuy vậy những thuốc này cũng không ngăn được sốc phản vệ nặng, thậm chí gây tử vong.

Trong khi dùng thuốc: Bảo đảm theo dõi nội khoa. Duy trì đường tĩnh mạch.

Sau khi dùng thuốc: Sau khi tiêm thuốc cản quang, người bệnh phải nằm ít nhất 30 phút vì các ADR nặng thường xuất hiện trong thời gian này. Người bệnh phải được cảnh báo trước khả năng xảy ra ADR muộn (cho tới 7 ngày).

*Suy thận:* Các thuốc có chứa iod có thể gây thay đổi tạm thời chức năng thận hoặc làm nặng thêm suy thận đã có trước. Các biện pháp dự phòng như sau:

Xác định bệnh nhân có nguy cơ cao: bệnh nhân mất nước, suy thận, đái tháo đường, suy tim nặng, bệnh gamma đơn dòng (đa u tủy, bệnh Waldenstrom), có tiền sử suy thận sau khi dùng thuốc cản quang có iod, trẻ em dưới 1 tuổi, người xơ cứng động mạch.